45)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

311. Band, Heft 4, Seite 328–340

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.

Wolfgang Wiegrebe, Urs P. Schlunegger, François F. Perrollaz und Peter Riedl

Fragmentierungsreaktionen bei Naphthalin-Derivaten mit C_4-Seitenketten

Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 328–340 (1978)

Wolfgang Wiegrebe, Urs P. Schlunegger, François F. Perrollaz und Peter Riedl

Fragmentierungsreaktionen bei Naphthalin-Derivaten mit C_4-Seitenketten

Aus dem Pharmazeutischen Institut und dem Institut für Organische Chemie der Universität Bern und dem Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I der Universität Regensburg.
(Eingegangen am 18. Mai 1977)

Von Naphthalin- bzw. 2,3-Dimethoxynaphthalin-Derivaten mit Δ2-Butenon(3)-, Δ2-Butenol-(3)-, 3-Acetoxybuten(2)-, Butanol(3)-, 3-Acetoxybutan- und Butan-Seitenketten werden mit einer Ausnahme C_4-Bruchstücke abgespalten.

Fragmentation Reactions of Naphthalene Derivatives with C_4 Side-Chains

With one exception, derivatives of naphthalene and 2,3-dimethoxynaphthalene having 3-hydroxy-2-butenyl, 3-acetoxy-2-butenyl, 3-hydroxybutyl, 3-acetoxybutyl or butyl side-chains lose C_4 fragments during mass spectrometry.

Kürzlich konnte *Perrollaz*[1)] die Konstitutionsaufklärung eines Spurenalkaloids aus Cynanchum vincetoxicum (Asclepiadaceae) nach vorangehenden Arbeiten von *Budzikiewiecz, Faber, Herrmann* und *Schlunegger*[2,3,4,5)] abschließen. Es handelt sich

1 *F. F. Perrollaz,* Diss. Bern 1975.
2 *L. Faber,* Diss. Braunschweig 1970.
3 *E. G. Herrmann,* Diss. Bern 1974.
4 W. Wiegrebe, Pharm. Ztg. *117,* 1514 (1972).
5 E. G. Herrmann, F. F. Perrollaz, U. P. Schlunegger und W. Wiegrebe, Dtsch. Apoth. Ztg. *115,* 1336 (1975).

um 2,3-Dimethoxy-6-[3-hydroxy-cis-n-buten(2)]-7,9,10,11,11a,12-hexahydrobenzo-[f]pyrrolo[1,2-b]isochinolin (**1**).

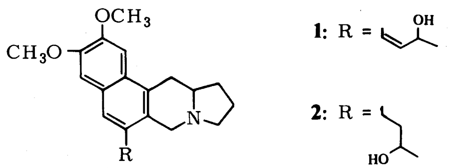
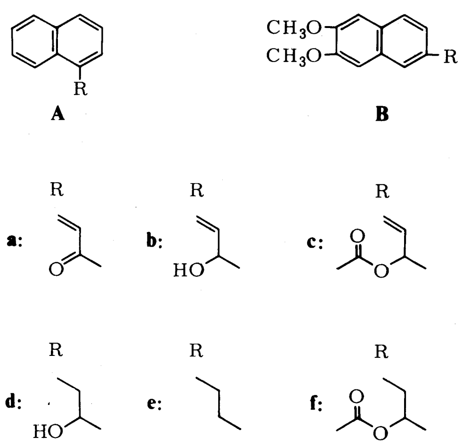


Abb. 1.

Bei der Untersuchung des Dihydroderivates **2**, das eine 3-Hydroxybutan-Seitenkette besitzt, beobachtete *Budzikiewiecz* 1969 u. a. einen Verlust von $C_4H_9O^{\cdot}$ zu m/e 282 (55 %). Wir schlossen daraus ursprünglich auf eine Seitenkette mit 5C-Atomen, doch stand diese Annahme im Widerspruch zu Beweisen für eine C_4-Seitenkette, über die wir demnächst berichten werden. Der Bruch einer Bindung zwischen einem aromatischen und dem zugehörigen benzylischen C-Atom in dieser Intensität veranlaßte uns, entsprechende Modellsubstanzen zu untersuchen, um zu prüfen, inwieweit dieses ms Verhalten mit Struktur **2** vereinbar ist.

Bei den Modellsubstanzen wurde zwischen α- und β-substituierten Naphthalinen (Abb. 2) unterschieden.



3: **A**, **a**	**15**: **B**, **a**
4: **A**, **b**	**16**: **B**, **b**
5: **A**, **c**	**17**: **B**, **c**
6: **A**, **d**	**18**: **B**, **d**
7: **A**, **f**	**19**: **B**, **f**
8: **A**, **e**	**20**: **B**, **e**

Abb. 2

1. 1-Butyl-naphthalin-Derivate

1.1. Herstellung

1-Naphthaldehyd wurde mit Aceton und NaOH in Methanol vgl. [6] zu 1-Naphthal-aceton **(3)** umgesetzt. Durch zweidimensionale DC wurde festgestellt, daß **3** zersetzlich ist. **3** wurde ohne weitere Reinigung mit $NaBH_4$ zu 1-(Naphthyl-1)-3-hydroxy-buten(2) **(4)** umgesetzt. Ein Teil von **4** wurde zu 1-(Naphthyl-1)-3-acetoxy-buten-(2) **(5)** verestert. Zweidimensionale DC zeigte, daß auch diese Verbindung nicht stabil ist.

4 wurde an vorhydriertem Pd/Aktivkohle hydriert. Das DC des Reaktionsproduktes zeigte im UV 254 nm zwei fluoreszenzlöschende Flecke, die beide alkalische $KMnO_4$-Lösung nicht entfärbten. Die Substanz mit kleinerem Rf-Wert zeigte im IR-Spektrum ($CHCl_3$, stark verdünnt) eine scharfe Bande bei 3600/cm, dagegen ließ sich für die Substanz mit höherem Rf-Wert keine Hydroxylgruppe nachweisen. Somit sollte die Substanz mit niedrigem Rf-Wert 1-(Naphthyl-1)-3-hydroxy-butan **(6)** sein. Elementaranalyse und Umsetzung zum O-Acetyl-Derivat **(7)** bestätigten unsere Vermutung. Die andere Substanz wurde ms als 1-(Naphthyl-1)-butan **(8)** identifiziert. Die hydrogenolytische Desoxygenierung steht im Einklang mit den Angaben, die *Rylander*[7] zum Problem der Hydrogenolyse der allylischen C-O-Bindung macht.

1.2. Massenspektroskopische Untersuchung

Die Verbindungen **4–8** wurden ms untersucht. Für **4** als Allylalkohol war ein Mischspektrum aus ungesättigtem Alkohol und gesättigtem Keton charakteristisch[8] (Abb. 3). M^+ = m/e 198 (58 %) geht einerseits durch Verlust von CH_3 aus dem ungesättigten Alkohol in m/e 183 (5 %) über, welches durch Verlust von H_2O m/e 165 (28 %) bildet. Der Verlust von H_2O aus M^+ zu m/e 180 (5 %) ist hier von untergeordneter Bedeutung.

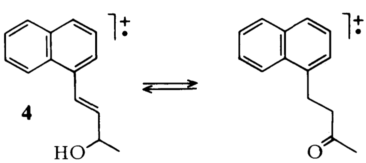


Abb. 3.

6 vgl. Nicholas M. Molnar, USP 2 932 652; C. A. *54,* 24 807 b (1960).

7 P. N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, S. 433, Academic Press, New York and London 1967.

8 M. Kraft und G. Spiteller, Org. Mass. Spectrometry *1,* 617 (1968); B. Willhalm und A. F. Thomas, ibid. *1,* 627 (1968).

Andererseits bildet sich durch Isomerisierung das gesättigte Keton. Aus diesem entsteht durch Verlust von $\cdot CH_3$ das Acylium-Ion m/e 183, welches durch Abspaltung von CO in m/e 155 (74 %) bzw. durch Verlust von Keten in das Benzotropylium-Ion m/e 141 (100 %) übergeht. Dieses verliert Acetylen[9] zu m/e 115 (4 %). Auch **4** verliert die ganze Seitenkette, allerdings zu m/e 128 (32 %), der Molmasse des Naphthalins.

6 wurde mit der DADI-Technik[10] untersucht.

M^+ (m/e 200; 70 %)	$\xrightarrow{-18}$	m/e	182	(10 %)
	$\xrightarrow{-58}$	m/e	142	(100 %)
	$\xrightarrow{-70}$	m/e	130	(3 %)
	$\xrightarrow{-72}$	m/e	128	(20 %)
m/e 182	$\xrightarrow{-15}$	m/e	167	(70 %)
	$\xrightarrow{-29}$	m/e	153	(65 %)
	$\xrightarrow{-41}$	m/e	141	(87 %)
	$\xrightarrow{-54}$	m/e	128	(20 %)
m/e 142	$\xrightarrow{-26/27}$	m/e	**115/116**	(32 %)

Abb. 4.

Bemerkenswert ist, daß nach der H_2O-Abspaltung die Seitenkette ganz und in Teilen bis zu m/e 128 (21 %) fragmentiert, und auch M^+ direkt ins Naphthalin-Ion m/e 128 übergeht. In beiden Fällen wird offensichtlich ein H aus der Seitenkette auf das Aromaten-Fragment übertragen. Basis-peak ist m/e 142.

Verbindung 7 (M^+ = m/e 242; 23 %) verliert durch *McLafferty*-Umlagerung CH_3COOH zu m/e 182 (50 %). Anschließend herrscht die Fragmentierung vor, die bei **6** nach der H_2O-Abspaltung auftritt; m/e 142, welches bei **6** direkt aus M^+ entsteht, ist nicht mehr dominierend. Der Basis-peak m/e 167 entsteht vermutlich durch Verlust von $\cdot CH_3$ aus m/e 182 nach einer Isomerisierung in der Seitenkette.

Das Massenspektrum von **8** ist einfach: M^+ = m/e 184 (66 %) verliert $\cdot CH_3$ zu m/e 169 (3 %), $\cdot C_2H_5$ zu m/e 155 (8 %) und durch Benzylspaltung $\cdot C_3H_7$ zu m/e 141 (100 %). Dieses Benzotropylium-Ion verliert Acetylen zu m/e 115 (25 %). Auch aus **8** entsteht m/e 128 (8 %).

---

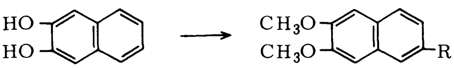
9 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds S. 87, Holden-Day, Inc., San Francisco 1967.

10 U. P. Schlunegger, Angew. Chem. *87*, 731 (1975).

2. 6-Butyl-2,3-dimethoxynaphthalin-Derivate

2.1. Herstellung

Ausgangspunkt für die Synthese der Verbindungen **15–20** war 2,3-Dihydroxynaphthalin (**9**), das über die Stufen **10**[11], **11**[11], **12**[11] und **13** (Abb. 5) zu 2,3-Dimethoxy-6-naphthaldehyd (**14**) umgesetzt wurde.



9

10: R = H
11: R = $CO\text{-}CH_3$
12: R = COOH
13: R = CH_2OH
14: R = CHO
21: R = CH_3
22: R = CH_2Cl

Abb. 5.

14 kann analog zu 1-Naphthaldehyd zu **15** umgesetzt werden, das aus **10** in Anlehnung an [12] durch *Friedel-Crafts*-Reaktion mit 1-Chlor-buten(1)-on(3) auch direkt erhalten werden kann. **16–19** konnten analog zu **4–7** (Abb. 2) hergestellt werden, doch gelang es nicht, **20** analog **8** zu gewinnen. In einem Fall entstand bei der Hydrierung von **16** zu **18** mit Pd/C etwas 2,3-Dimethoxy-6-methylnaphthalin (**21**), das durch Vergleich mit authentischem Material aus der $LiAlH_4$-Reduktion von **22** identifiziert wurde. Die Schwierigkeiten bei der Herstellung von **20** sind in Abb. 6 zusammengefaßt.

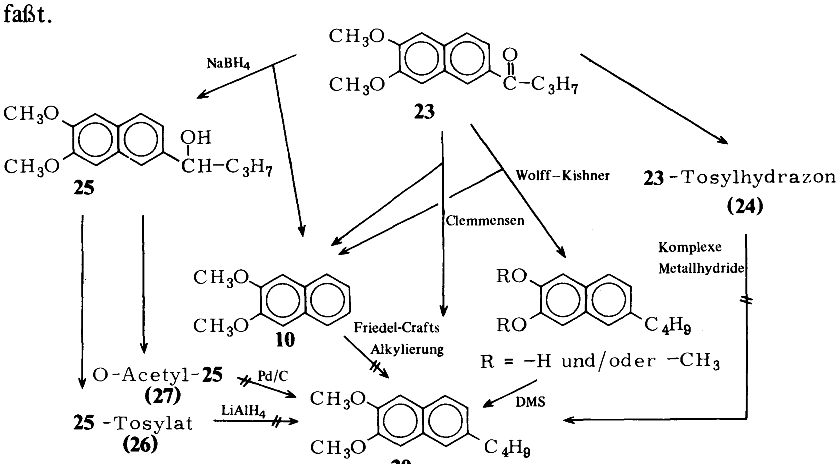


Abb. 6.

11 K. Y. Zee-Cheng, W. H. Nyberg und C. C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. *9*, 805 (1972) und dort zit. Lit.

12 S. Wakayama, S. Itoh und H. Suginome, Nippon Kagaku Zasshi *76*, 94 (1955), ref. C. A. *51*, 17727 g (1957); G. G. Price und J. A. Pappalardo, J. Am. Chem. Soc. *72*, 2613 (1950).

10 läßt sich mit Buttersäurechlorid zu **23** umsetzen. Die Reduktion des zugehörigen Tosylhydrazons **24** mit Metallhydriden[13] und die basenkatalysierte Eliminierung zum Olefin[14] führten zu präparativ nicht verwertbaren Substanzgemischen. – Die Boranat-Reduktion von **23** lieferte zwar **25**, doch entstand dabei viel **10**, das durch präp. DC abgetrennt werden mußte. Für die leichte Spaltung der Bindung C-6/C-1 in diesem und in nachfolgenden Experimenten haben wir keine überzeugende Erklärung, auch wissen wir nicht, ob die Spaltung dieser Bindung bei der ms Untersuchung dieselbe Ursache hat. Die Reduktion von **25**-O-Tosylat (**26**) mit $LiAlH_4$ und die Hydrierung (Pd/C) von **25**-O-Acetat (**27**) führten zu unerwünschten Produkten. – Die Reduktion nach *Wolff-Kishner* führte u. a. zu Phenolen; durch Remethylierung wurde **20** neben **10** gewonnen. Die *Clemmensen*-Reduktion von **23** ergab ebenfalls **10** und **20**, doch läßt sich die Versuchsführung so gestalten, daß **20** in zufriedenstellender Ausbeute erhalten wird. Die Versuche zur Gewinnung von **20** aus **10** sind bei *Perrollaz*[1] näher beschrieben.

2.2. Massenspektroskopische Untersuchungen

Die durch DADI[10] gesicherten Fragmentierungszüge*) von **15** sind in Abb. 7 wiedergegeben.

M^+ (m/e 256; 100%)	$\xrightarrow{-15}$	m/e	241	(87 %)
	$\xrightarrow{-31}$	m/e	225	(17 %)
	$\xrightarrow{-43}$	m/e	213	(35 %)
	$\xrightarrow{-74}$	m/e	182	(13 %)
m/e 241	$\xrightarrow{-15}$	m/e	226	(25 %)
	$\xrightarrow{-28}$	m/e	213	(35 %)
	$\xrightarrow{-31}$	m/e	210	(10 %)
	$\xrightarrow{-44}$	m/e	197	($C_{13}H_9O_2$; 8 %)
m/e 226	$\xrightarrow{-29}$	m/e	197	(8 %)
m/e 225	$\xrightarrow{-27}$	m/e	198	($C_{13}H_{10}O_2$; 20 %)
	$\xrightarrow{-41}$	m/e	184	(1 %)
m/e 213	$\xrightarrow{-31}$	m/e	182	(13 %)
	$\xrightarrow{-44}$	m/e	169	($C_{12}H_9O$; 16 %)
	$\xrightarrow{-60}$	m/e	153	($C_{12}H_9$; 5 %)
m/e 210	$\xrightarrow{-15}$	m/e	195	(2 %)
	$\xrightarrow{-26}$	m/e	184	(1 %)
m/e 183	$\xrightarrow{-15}$	m/e	168	(4 %)
	$\xrightarrow{-27 \div 29}$	m/e	....	

Abb. 7.

13 M. Fischer, Z. Pelak, D. H. Williams und C. Djerassi, Chem. Ber. *98,* 3236 (1965).
14 W. R. Bamford und T. S. Stevens, J. Chem. Soc. *1952,* 4735.
* Wird bei einem Ion die Summenformel angegeben, so wurde sie durch hochauflösende MS bestimmt.

Die durchgehende Konjugation stabilisiert offenbar die Seitenkette so stark, daß M^+ als Basis-peak erscheint. Abspaltungen von 15 u ($\cdot CH_3$), 28 u (CO), 31 u ($\cdot OCH_3$) und 43 u (CH_3-CO$\cdot$) sind leicht erklärlich. Fragmentierungen wie M-74 sind offensichtlich zweistufige Reaktionen ($M^+ \rightarrow 213 \rightarrow 182$). Daneben treten offenbar auch Isomerisierungen auf, wie die Übergänge m/e 225 → [198; 184] oder m/e 213 → [169; 153] zeigen. Eine Abspaltung der gesamten Seitenkette wird wegen der o. a. Konjugation nicht beobachtet.

M^+ (m/e 258; 60 %)	$\xrightarrow{-15}$	m/e	243	(6 %)
	$\xrightarrow{-18}$	m/e	240	(18 %)
	$\xrightarrow{-43}$	m/e	215	(50 %)
	$\xrightarrow{-57}$	m/e	201	(100 %)
	$\xrightarrow{-70}$	m/e	188	(12 %)
m/e 240	$\xrightarrow{-15}$	m/e	225	(12 %)
	$\xrightarrow{-31}$	m/e	209	(27 %)
m/e 225	$\xrightarrow{-15}$	m/e	210	(8 %)
	$\xrightarrow{-28}$	m/e	197	(9 %)
m/e 215	$\xrightarrow{-15}$	m/e	200	(8 %)
	$\xrightarrow{-31}$	m/e	184	(12 %)

Abb. 8: Fragmentierungszüge von **16**

Für **16** als Allylalkohol war wieder das Mischspektrum aus ungesättigtem Alkohol und gesättigtem Keton, wie schon bei **4** beobachtet, charakteristisch (Abb. 8). Der Verlust von Acetylen aus dem Benzotropylium-Ion m/e 201 wurde im Gegensatz zu **4** nicht festgestellt, der Verlust von H_2O aus M^+ zu m/e 240 (18 %) war hier vergleichsweise intensiver. m/e 188 (12 %) entspricht formal der Molmasse des 2,3-Dimethoxy-naphthalins. Es entsteht aus M^+ durch Verlust von 70 u (gesamte Seitenkette) unter Übertragung eines H auf das aromat. Fragment.

Bei **18** fällt auf, daß nach Verlust von H_2O die Seitenkette zu m/e 188 (5 %), dem 2,3-Dimethoxynaphthalin-Ion fragmentiert. Der Verlust von $\cdot C_4H_9O$, wie er beim Dihydro-Alkaloid D 2 festgestellt wurde, würde m/e 187 ergeben. Dieses Fragment ist vorhanden (14 %), entsteht bei **18** aber, gemäß DADI, weder aus M^+ noch aus m/e 242.

M^+ = m/e 302 (77 %) von **19** verliert durch *McLafferty*-Umlagerung Essigsäure zu m/e 242 (100 %). Anschließend wird im Wesentlichen dieselbe Fragmentierung wie für **18** festgetstellt: Verlust von $\cdot CH_3$ zu m/e 227 (75 %), von $\cdot OCH_3$ zu m/e 211 (42 %), von $\cdot C_3H_5$ zu m/e 201 (90 %), dem Benzotropylium-Ion und von 54 u zu 188 (10 %), dem 2,3-Dimethoxy-naphthalin-Ion. Das Acetyl-Kation m/e 43 (40 %) wird beobachtet. m/e 202 (60 %), das auch hier aus M^+ entstehen dürfte (Benzylspaltung mit Übertragung eines H auf das Naphthyl-Fragment?), ist weniger intensiv

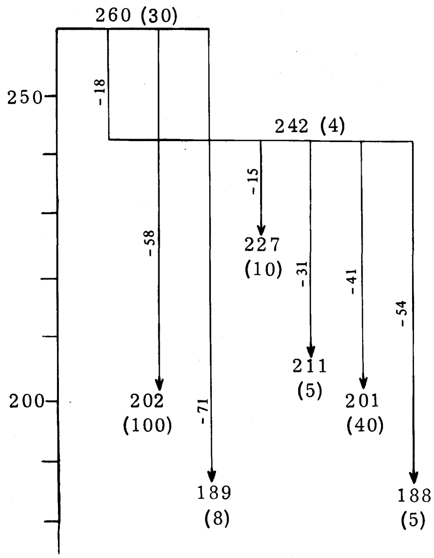


Abb. 9: Fragmentierungszüge von **18**

als in **18**. m/e 187 (10 %) entspricht formal dem Fragment nach Verlust der ganzen Seitenkette.

20 liefert ein einfaches Spektrum: M^+ = m/e 244 (57 %) verliert insgesamt die ganze Seitenkette: – $\cdot CH_3$: m/e 229 (1 %), – $\cdot C_2H_5$: m/e 215 (1 %) – $\cdot C_3H_7$: m/e 201 (100 %), – $\cdot C_4H_9$: m/e 187 (1 %). Vermutlich führt ein 6-Zentren-Übergangszustand zu m/e 202 (27 %). m/e 188 (3 %) entspricht wieder formal der Molmasse des 2,3-Dimethoxy-naphthalin-Ions.

Mit Ausnahme von **15** wurde bei allen Verbindungen m/e 187 festgestellt, und das entspricht formal dem Verlust der gesamten Seitenkette. Bei allen Verbindungen wurde ebenso m/e 188 beobachtet, das, wiederum formal, dem 2,3-Dimethoxy-naphthalin-Ion entspricht. Für Genese und Struktur dieses Fragmentes haben wir noch keine Erklärung.

Nach diesen Befunden an α- und β-substituierten Naphthalinen halten wir die Abspaltung von $C_4H_9O^\cdot$ für vereinbar mit Struktur **2**.

U.P. Schlunegger dankt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit durch den Kredit Nr. 2.386-0.75.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Tottoli (nicht korr.).
UV-Spektren: Zeiss PMQ II und Beckman DB-GT.
IR-Spektren: Beckman IR 10 und Beckman Acculab 3.

NMR-Spektren: Varian A 60 A und EM 360 A.
Massen-Spektren: Varian MAT CH5-DF.
Elementaranalysen: Mikroanalyt. Labor M. Beller, Göttingen und Mikroanalyt. Labor der Univ. Regensburg.

1. 1-Butyl-naphthalin-Derivate

1-Naphthalaceton **(3)**[6)]

Zu 6,5 g frisch destilliertem 1-Naphthaldehyd, 8,5 ml Aceton und 6 ml Methanol wurde unter kräftigem Rühren während 1/2 h 1 ml 10 proz. NaOH bei 25° zugetropft, dann wurde 3 h bei dieser Temp. gerührt, anschließend mit 30 ml H_2O verdünnt, mit 2 N HCl auf pH 4 gebracht und das sich abscheidende Öl mit Benzol extrahiert. Nach Verdampften des Lösungsmittels i. Vak. wurde das braune Öl im Kugelrohr bei 150° 0,06 Torr destilliert, (Sdp.$_7$ Lit.[6)] = 176–178°). Ausb. an gelbem Öl: 3,8 g (46 % d. Th.). Die leicht zersetzliche Verbindung wurde direkt weiterverarbeitet.

1-(Naphthyl-1)-3-hydroxy-buten(1) **(4)**

Zu 3,8 g **3** in 30 ml 70 proz. Äthanol wurde die Lösung von 1,2 g $NaBH_4$ in 30 ml 70 proz. Äthanol getropft. Während 10 h wurde bei Raumtemp. stehen gelassen und von Zeit zu Zeit kräftig geschüttelt. Nach dieser Zeit war die ursprünglich intensiv gelb gefärbte Lösung fast farblos. Überschüssiges $NaBH_4$ wurde mit Essigsäure zerstört, Äthanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 2 N NaOH neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt, der über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert wurde. Das schwach gelbliche Öl wurde im Kugelrohr bei 140–145° 0,01 Torr destilliert. Ausb. 2,7 g (70 % d. Th.).
UV (Methanol): λmax (log ϵ) = 225 (4,79), 255 (3,66), 296 nm (4,05). $C_{14}H_{14}O$ (198,2) Ber.: C 84.81 H 7.11; Gef.: C 84.89 H 7.11 Mol.-Masse 198 (ms).

1-(Naphthyl-1)-3-acetoxy-buten(1) **(5)**

500 mg **4**, 35 ml Acetanhydrid und 10 Tropfen trockenes Pyridin wurden unter häufigem Schütteln während 48 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung. Der ölige Rückstand wurde im Kugelrohr bei 120° 0,01 Torr destilliert. Nach der Destillation wies das DC (Kieselgel GF_{254}, Typ 60, Merck 7730; Laufmittel: Toluol/Aceton 9 : 1) noch ein Nebenprodukt auf, das durch präp. DC nicht entfernt werden konnte, da sich die Verbindung während des Chromatographierens zersetzte. Ausb. 450 mg (74 % d. Th.). $C_{16}H_{16}O_2$ (240,3) Gef.: Mol.-Masse 240 (ms).

1-(Naphthyl-1)-3-hydroxy-butan **(6)** und *1-(Naphthyl-1)-butan* **(8)**

450 mg **4** wurden in 35 ml absol. Äthanol an 300 mg vorhydriertem Pd/Aktivkohle 10 proz. hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (52 ml H_2, 1 Moläquiv.) wurde noch 1/2 h gerührt, dann i. Vak. das Äthanol abdestilliert. Da das Reaktionsprodukt dc nicht einheitlich war, wurde durch Schichtchromatographie getrennt (Kieselgel PF_{254}, Merck 7747; Laufmittel: Toluol/Aceton 95 : 5; Laufstrecke: 17 cm). Die entspr. Zonen wurden mit Methanol eluiert, das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingeengt. Beide Rückstände waren leicht gelbliche Öle. Die Verbindung mit dem kleineren Rf-Wert, als **6** identifiziert, konnte im Kugelrohr bei 120° 0,005 Torr destilliert und rein erhalten werden. Ausb. 120 mg.
UV (Methanol): λmax (log ϵ) = 224 (4,93), 272 (3,73), 282 nm (3,82). $C_{14}H_{16}O$ (200,2) Ber.: C 83.95 H 8.05; Gef.: C 83.86 H 7.94 Mol.-Masse 200 (ms). Die Substanz mit dem höheren Rf-

Wert wurde als **8** identifiziert. Im IR-Spektrum waren keine funktionellen Gruppen feststellbar[15]. UV (Methanol, qualitat.) λmax = 224; 272; 283 nm. $C_{14}H_{16}$ (184,2) Gef.: Mol.-Masse 184 (ms).

1-(Naphthyl-1)-3-acetoxy-butan (**7**)

600 mg **6** wurden mit 40 ml Acetanhydrid und 12 Tropfen trockenem Pyridin, wie für **5** angegeben, acetyliert und aufgearbeitet. Da **7** durch Destillation nur angereichert werden konnte, mußte es durch präp. DC (Kieselgel PF_{254}, „Merck"; Laufmittel: Toluol/Aceton 9 : 1; Laufstrecke: 17 cm) von ebenfalls flüchtigen Verunreinigungen befreit werden. Danach wurde **7** im Kugelrohr bei 115°/0,003 Torr destilliert. Ausb. 500 mg (69 % d. Th.).
UV (Methanol): λmax (log ε) = 224 (4,91), 272 (3,74), 282 (3,81), 2,91 (sh) nm (3,64).
$C_{16}H_{18}O_2$ (242,3) Ber.: C 79.30 H 7.48; Gef.: C 79.27 H 7.53 Mol.-Masse 242 (ms).

2. 6-Butyl-2,3-dimethoxy-naphthalin Derivate

2,3-Dimethoxy-6-hydroxymethyl-naphthalin (**13**)

5 g 2,3-Dimethoxy-6-naphthalin-carbonsäure (**12**)[11], in 140 ml absol. THF heiß gelöst, wurden unter Rühren zu einer Suspension von 2,8 g $LiAlH_4$ in 60 ml THF getropft. Anschließend wurde 45 Min. unter Rückfluß erwärmt, zu ca. 2/3 abdestilliert, der Rückstand abgekühlt und mit 200 ml Äther versetzt. Durch H_2O wurde der $LiAlH_4$-Komplex zerstört und der Rückstand mit Äther gewaschen. Dieser wurde zum Filtrat gegeben, das über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4,2 g (90 % d. Th.) Schmp. 113°, Lit. [11] 108–110°. Gelegentlich kristallisiert **13** beim Einengen der Äther-Lösung unter Normaldruck aus.
UV (Methanol): λmax (log ε) = 234 (5,00), 266 (3,87), 311 (3,46), 317 (3,34), 324 nm (3,63).
$C_{13}H_{14}O_3$ (218,2) Ber.: C 71.55 H 6.46; Gef.: C 71.41 H 6.42. Diese Methode erspart die Zwischenstufe des **12**-Methylesters[11].

2,3-Dimethoxy-6-naphthaldehyd (**14**)

5 g **13** wurden in 200 ml Aceton gelöst, mit 20 g Mn(IV)-oxid (aktiv gefällt, zur Synthese, Merck) versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mehrmals durch gehärtete Filter filtriert. Der Rückstand wurde mit Aceton gewaschen, dieses mit dem Filtrat vereinigt und i. Vak. abdestilliert. Rohausbeute: 4,5 g (91 % d. Th.). Für analytische Untersuchungen wurde eine Probe durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Laufmittel: Benzol/Aceton 95 : 5; Laufstrecke: 3 x 17 cm) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 94°. Für die weitere Synthese war die Hauptmenge genügend rein.
UV (Methanol): λmax (log ε) = 261 (4,68), 309 nm (4,25). $C_{13}H_{12}O_3$ (216,2) Ber.: C 72.20 H 5.59; Gef.: C 72.05 H 5.69 Mol.-Masse 216 (ms).

2,3-Dimethoxy-6-naphthalaceton (**15**)

a) 2,1 g **14** wurden in 4 ml Aceton und 15 ml Methanol gelöst. Unter kräftigem Rühren wurden bei Raumtemp. während 1/2 h 0,35 ml 10 proz. NaOH zugetropft. Nach 3 h wurde ein in geringer Menge anfallender gelber Niederschlag (s. u.) abgenutscht, das Filtrat i. Vak. eingeengt, mit 20 ml H_2O verdünnt, mit 2 N HCl bis pH 4 angesäuert und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels betrug die Ausbeute an intensiv gelber amorpher Masse 2,2 g (93 % d. Th.), die ohne Reinigung zu **16** weiterverarbeitet wurde. **15** kann durch präp. DC an

15 F. Mayer und A. Sieglitz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *55*, 1843 (1922).

Al_2O_3-Fertigplatten (Merck Nr. 5726, Katalog 1974; Fließmittel: Benzol/Äther 1 : 1) gereinigt werden. Der o. a. gelbe Niederschlag zeigte im IR-Spektrum bei 1650 cm^{-1} eine Carbonylbande, zersetzte sich ab 210° und hatte Mol.-Masse 454 (ms). Daraus schlossen wir, daß es sich um ein Kondensationsprodukt aus 1 Mol Aceton und 2 Mol **14** handeln mußte, dessen Mol.-Masse ($C_{29}H_{26}O_5$) 454,5 beträgt.

b) 5,0 g **10** in 150 ml Dichloräthan wurden mit 5,0 g 1-Chlor-buten(1)-on (3)[12] (s. u.) versetzt. Die Lösung wurde bei 0° mit HCl gesättigt und portionsweise mit 3,8 g $AlCl_3$ unter Durchleiten von HCl versetzt. Man rührt 24 h bei 0°, dann 12 h bei Raumtemp. und gießt auf Eis/HCl. Das Rohprodukt wurde durch SC (Kieselgel 60 Merck 7734, 60 cm Länge, ϕ 5,5 cm; Laufmittel: Äther) aufgearbeitet. Es wurden Fraktionen zu 10 ml aufgefangen, die dc (Toluol/Aceton 9 : 1) untersucht wurden. **10** wurde z. T. zurückgewonnen, die Ausb. an **15** betrug 1,1 g (27 % d. Th., bezogen auf umgesetztes **10**). Umkristallisation aus Äther/Dichlormethan. Schmp. 101–103°.
$C_{16}H_{16}O_3$ (256,3) Ber.: C 74.98 H 6.29; Gef.: C 75.09 H 6.27 Mol.-Masse 256 (ms).
IR (KBr) 1682 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λmax (log ϵ) = 223 (4,85), 268 (4,85), 342 nm (4,84). –
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.35 (s; 3H CO-CH_3), 3.94 (s; 6H OCH_3), 6,71 (d; AB-System, J = 16,4 Hz, 1H), 7.55 (2. Ast AB-System, 1H), 7.04 (s; 2H aromat. o- zu OCH_3), 7.42–7.80 (m; 3H aromat.).

1-Chlor-buten(1)-on **(3)**

Es war notwendig, diese Verbindung abweichend von [12] folgendermaßen herzustellen: zu 66,8 g (0,5 Mol) $AlCl_3$ in 200 ml CH_2Cl_2 (über P_2O_5 dest.) wurden unterhalb 10° 39,2 g (0,5 Mol) Acetylchlorid in 150 ml CH_2Cl_2 getropft. Durch diese Mischung wurde Acetylen so hindurchgeleitet, daß die Temp. zwischen –10° und +5° blieb (Eis/NaCl-Mischung). Nach 4–5 h wurde die Mischung auf Eis gegossen und sofort mit CH_2Cl_2 extrahiert. Einengen i. Vak. und Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne ergaben 21,2 g (41 % d. Th.) 1-Chlor-buten(1)-on-(3) vom Sdp. 38–40°/20 Torr.

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-3-hydroxy-buten(1) **(16)**

512 mg (2,0 mmol) **15** wurden in 15 ml 70proz. Äthanol gelöst, bei 0° mit 200 mg (5,25 mmol) $NaBH_4$ in 20 ml 70proz. Äthanol versetzt, 2 h bei Raumtemp. gerührt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurden $NaBH_4$ und der Komplex mit Eisessig zerstört, die Lösung wurde ohne weitere Trennung auf 1/3 ihres Vol. eingeengt und kalt gestellt. **16** kristallisierte aus und wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 400 mg (78 % d. Th.) Schmp. 152–155°.
$C_{16}H_{18}O_3$ (258,3) Ber.: C 74.39 H 7.02; Gef.: C 74.94 H 7.06
UV (Methanol, qualit.): λmax = 251; 278; 288; 299; 328; 344 nm. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.37 (d; 3 H H_3C-CH), 1.88 (s breit; 1H OH), 3.94 (s; 6H OCH_3), 4.45 (m; 1 H CH-CH_3), 6.30–6.40–6.54 (AB-Teil eines ABX-Spektrums; 2 H olef.), 7.00 (s; 2H aromat. o- zu OCH_3), 7.36–7.70 (m; 3H aromat.).

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-3-acetoxy-buten(1) **(17)**

500 mg **16** wurden mit 35 ml Acetanhydrid und 10 Tropfen trockenem Pyridin wie bei **5** angegeben acetyliert. Nach Aufarbeitung erhielten wir **17** als amorphen Rückstand, der bisher nicht kristallin erhalten wurde. **17** wurde über präp. DC gereinigt (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Laufmittel: Benzol/Aceton 8 : 2; Laufstrecke: 17 cm). Ausbeute: 380 mg (65 % d. Th.).
UV (Methanol, qualitat.) λmax = 252; 279, 289; 300; 325 (sh); 344 nm. $C_{18}H_{20}O_4$ (300,3) Gef.: Mol.-Masse 300 (ms).

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-3-hydroxy-butan **(18)**

520 mg **16** wurden in 45 ml absol. Äthanol an 350 mg vorhydriertem Pd/Aktivkohle 10 proz. unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. H_2-Aufnahme: 47 ml ≈ 1 Moläquiv. Im weiteren wurde wie bei **6** bzw. **8** verfahren. Das chromatographisch nicht einheitliche Produkt wurde durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} „Merck", Laufmittel: Benzol/Aceton 9 : 1; Laufstrecke: 17 cm) getrennt. Die Verbindung mit dem kleineren Rf-Wert, als **18** identifiziert, wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 108°.
UV (Methanol): λmax (log ε) = 233 (5,00), 258 (3,73), 266 (3,75), 275 (3,68), 297 (3,19), 311 (3,45), 317 (3,35), 325 nm (3,66). $C_{16}H_{20}O_3$ (260,3) Ber.: C 73.81 H 7.68; Gef.: C 73.60 H 7.75 Mol.-Masse 260 (ms). Die Substanz mit dem höheren Rf-Wert war 2,3-Dimethoxy-6-methyl-naphthalin **(21)** und wurde durch Vergleich mit authent. Substanz identifiziert.

2,3-Dimethoxy-6-chlormethyl-naphthalin **(22)**

Zu 4 g **13** in 120 ml absol. $CHCl_3$ wurde eine Lösung von 1 ml Pyridin und 6 ml $SOCl_2$ in 40 ml absol. $CHCl_3$ gegeben. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h bei 45–50° gehalten, dann i. Vak. (Badtemp. <50°) eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/PÄ (50–70°) kristallisiert und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,8 g (65 % d. Th.). Schmp. 116°. – UV (Methanol): λmax (log ε) = 238 (4,80), 268 (3,84), 279 (4,81), 313 (3,34), 320 (3,21), 325 nm (3,35). – $C_{13}H_{13}ClO_2$ (236,6) Ber.: C 65.97 H 5.53; Gef.: C 65.82 H 5.48.

2,3-Dimethoxy-6-methyl-naphthalin **(21)**

Zu 5,0 g (131,5 mmol) $LiAlH_4$ in 200 ml absol. THF werden unter Eiskühlung und Rühren 15,6 g (72,3 mmol) **22** in 150 ml THF getropft. Danach wurde 3 h zum Sieden erhitzt, dann wurden ca. 2/3 des Lösungsmittels abdestilliert. Den Rückstand hydrolysierte man mit 2 N HCl und extrahierte **21** mit 250 ml Äther. Die Ätherphase wurde mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt: 11,9 g (82 % d. Th.) Rohprodukt, das bei 90–95°/ 0,01 Torr sublimiert wurde. Die physikalischen Daten entspr. den Literaturangaben[16].

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-3-acetoxy-butan **(19)**

500 mg **18**, 35 ml Acetanhydrid und 10 Tropfen trockenes Pyridin wurden wie bei **5** angegeben umgesetzt. Der amorphe Rückstand konnte nicht kristallin erhalten werden. Durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Laufmittel: Benzol/Aceton 9 : 1; Laufstrecke: 17 cm) wurde **19** gereinigt. Ausbeute: 400 mg (69 % d. Th.) UV (Methanol, qualitat.): λmax = 233; 258; 266; 274 (sh); 297; 311; 317; 325 nm. $C_{18}H_{22}O_4$ (302,3) Gef.: Mol.-Masse 302 (ms).

2,3-Dimethoxy-6-butyronaphthon **(23)**

Zu einer eisgekühlten Lösung von 20 g **10** und 12,9 g Buttersäurechlorid in 120 ml Nitrobenzol wurden unter Rühren in kleinen Portionen 16 g $AlCl_3$zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemp. weitergerührt, in 250 ml 1 N HCl gegossen und das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Die salzsaure wäßrige Phase wurde vom festen Rückstand dekantiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Mit diesem Benzol wurde der Rückstand durch Erwärmen gelöst. Die organische Phase wurde mit 2N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt, auf dem Wasserbad erwärmt, auf drei 50 ml Kolben verteilt, i. Vak. vom Lösungsmittel vollständig befreit und im Kugelrohr bei 0,05 Torr/170° destilliert. Das noch leicht verun-

16 J. A. Diment, E. Ritchie und W. C. Taylor, Austr. J. Chem. *1969,* 1728.

reinigte gelbliche Destillat wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 19,5 g (71 % d. Th.). Schmp. 87,5°. UV (Methanol): λmax (log ε) = 253 (4,67), 258 (4,68), 307 nm (4,20). $C_{16}H_{18}O_3$ (258,3) Ber.: C 74.39 H 7.02; Gef.: C 74.48 H 7.09.

23-*Tosylhydrazon*

Zu 2,58 g **23** in 35 ml Äthanol wurden 1,86 g Tosylhydrazin in 35 ml Äthanol gegeben. Dann wurde zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich gelb, nach 20 Min. begannen weiße Kristalle auszufallen, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausbeute 3,6 g (84 % d. Th.). Schmp. 192°. UV (Methanol): λmax (log ε) = 256 (4,68), 301 nm (4,38) (breit). $C_{23}H_{26}N_2O_4S$ (426,5) Ber.: C 64.77 H 6.14; Gef.: C 64.66 H 6.14.

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-1-hydroxy-butan **(25)**

Zu 2,5 g **23** in 50 ml 70 proz. Äthanol wurde eine Lösung von 500 mg $NaBH_4$ in 15 ml 70 proz. Äthanol zugetropft. Von Zeit zu Zeit wurde während 4 h bei Raumtemp. kräftig geschüttelt. Dann wurde wie bei **4** aufgearbeitet. Ausbeute: 2,4 g (ölig). Das DC (Toluol/Aceton 9 : 1; Laufstrecke: 17 cm) wies im UV-Licht 254 nm zwei fluoreszenzlöschende Flecke auf. Diese wurden über präp. DC (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Benzol/Aceton 9 : 1; Laufstrecke: 17 cm) isoliert. Die Substanz mit dem tieferen Rf-Wert konnte nur als amorphes Pulver erhalten werden und war **25.** IR (KBr): 3620, 3460 cm^{-1} (OH). UV (Methanol, qualitat.): λmax = 234; 259; 267; 275; 311; 318; 325 nm.

1-(2,3-Dimethoxy-naphthyl-6)-1-acetoxy-butan **(27)**

900 mg **25** werden in 25 ml Acetanhydrid und 0,5 ml trockenem Pyridin 24 h bei Raumtemp. unter gelegentlichem Umschütteln acetyliert. 850 mg öliges Produkt, Reinigung durch präp. DC. (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Benzol/Aceton 9 : 1). IR ($CHCl_3$): 1745 cm^{-1}.

6-n-Butyl-2,3-dimethoxy-naphthalin **(20)**

Die Lösung von 650 mg $HgCl_2$ in 50 ml H_2O wurde zu 31 g Zn-Staub gegossen, 1/2 Std. unter zeitweiligem Schütteln stehen gelassen, dekantiert und mit Wasser gewaschen. Dann wurden 25 ml Wasser und 30 ml 25 proz. HCl mit dem Zn-Analgam auf dem Ölbad auf 100° erhitzt, mit 10 g **23,** in 25 ml Äthanol gelöst, in drei Portionen versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde der Zn-Amalgam-Rückstand mit Benzol mehrmals gewaschen. Die Wasserphase wurde dreimal mit Benzol ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 2N NaOH mehrmals ausgeschüttelt, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. Im DC (Kieselgel GF_{254} „Merck"; Cyclohexan/Petroläther 5 : 1; Laufstrecke: 17 cm) waren 2 Flecke sichtbar. Die Reaktionsprodukte wurden im Kugelrohr bei 150°/0,2 Torr destilliert. Der gut kristallisierende Vorlauf wurde abgetrennt und bestand vorwiegend aus **10.** Das Destillat wurde in Äther gelöst und in den Kühlschrank gestellt. Die Kristalle, vorwiegend **10,** wurden abgenutscht. Das Filtrat wurde vom Äther befreit und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Die Kristalle (Ausb. 4,5 g) bestanden vorwiegend aus **20** (höherer Rf-Wert). Um analysenreines **20** zu erhalten, wurde durch Schichtchromatographie (Kieselgel PF_{254} „Merck"; Cyclohexan/Petroläther/Diäthylamin 7 : 2 : 1) von **10** getrennt und nochmals im Kugelrohr destilliert. Schmp. 47,5–49°.
UV (Methanol): λmax (log ε) = 233 (5,01), 266 (3,71), 268 (3,70), 275 (3,62), 297 (3,14), 311 (3,45), 317 (3,36), 325 nm (3,66). $C_{16}H_{20}O_2$ (244,3) Ber.: C 78.65 H 8.25; Gef.: C 78.57 H 8.28 Mol.-Masse 244 (ms).

Anschrift: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Postfach 397, D 8400 Regensburg. [Ph 858]